

Renal hücreli karsinom için hedefe yönelik tedavi çağında sitoredüktif nefrektominin rolü

Dr. Esat Korğalı, Dr. Semih Ayan

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Sivas

ABSTRACT

Primary aim of nephrectomy was palliation of intractable hematuria, pain and paraneoplastic syndromes in patients with renal cell carcinoma (RCC). Cytoreductive nephrectomy has a well-established role in the treatment of appropriately selected patients with metastatic RCC prior to cytokine therapy. Recent use of novel molecular targeted agents in the management of metastatic RCC has challenged the current dogma of treatment with regards to the necessity, patient selection for and timing of cytoreductive nephrectomy. The evidence that we have suggests that cytoreductive nephrectomy still plays an integral part in the multimodal paradigm of the treatment of metastatic RCC. This review highlights the role of cytoreductive nephrectomy and discusses controversial issues for cytoreductive nephrectomy in the treatment of metastatic RCC in the era of targeted therapy.

ÖZET

Metastatik böbrek tümörünün tedavisinde cerrahinin rolü dönemlere göre değişiklik göstermekle birlikte her dönemde belli hasta gruplarına uygulanmıştır. İmmünoterapi çağına kadar bu hasta grubunda nefrektomi ağır palyasyonu, inatçı hematüriyi engelleme, paraneoplastik sendromları düzeltme amacıyla yapılmıştır. İmmünoterapi çağında sitoredüktif cerrahiye takip eden immünoterapinin sadece immünoterapiye kıyasla olumlu bir sağkalım avantajı oluşturduğu kanıtlanmış ve uygun hasta grubunda uygulanması önerilmiştir. Hedefe yönelik tedavi çağı olan günümüzde, bu tedavinin gösterdiği etkiler nedeni ile nefrektominin gerekliliği ve zamanlaması tartışılmaktadır. Elimizdeki veriler, sitoredüktif nefrektominin metastatik renal hücreli karsinomun tedavi yaklaşımı içinde hala önemli bir yeri olduğu yönündedir. Bu yazıda hedefe yönelik tedavi çağında, metastatik renal hücreli karsinom için sitoredüktif cerrahi için yapılmakta olan tartışmalar gözden geçirilmiştir.

Böbrek hücreli kanser (BHK) tüm erişkin tümörlerinin %3'ünü oluşturur (1). BHK en ölümcül ürogenital kanser olup hastaların %40'ı hastalığı nedeni ile kaybedilir (2). Hastaların yaklaşık %20 ila 30'u tanı sırasında metastatik olup, lokalize hastalığı olanların da yaklaşık %20-40'ında nefrektomi sonrasında lokal nüks ve/veya metastaz gelişir (3). Metastatik BHK (MBHK) olgularında prognoz kötüdür. Hastaların ortalama sağ kalım süresi 6- 10 ay olup 2 yıllık sağ kalım oranları %10-20'dir (4). MBHK tedavisinde son on yılda devrim niteliğinde değişiklikler olmuştur. Tarihsel olarak sistemik metastatik hastalıkta nefrektomi genellikle palyatif tedavi olarak uygulanmıştır (5,6). 1978'te Dekernion ve ark. MBHK olgularında nefrektominin sağkalıma katkısının çok az olduğunu göstermiştir (5). MBHK olgularında interferon alfa (IFN- α) tedavisi öncesinde uygulanan kitle küçültücü nefrektominin sağkalıma olan katkısı 2 prospektif çalışma ile ortaya konulmuştur (7-9). Son zamanlarda BHK gelişimine yol açan moleküler biyolojik olayların anlaşılması ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yolunu hedefleyen ve hedefe yönelik tedavi adını alan sistemik tedaviler geliştirilmiştir. VEGF'i bloke eden antikolar, VEGF reseptörünün blokajına yol açan tirozin kinaz inhibitörleri, hipoksi ile indüklenebilen düzenleyici faktörleri azaltan mTOR inhibitörleri hedefe yönelik tedaviyi oluştururlar. Hedefe yönelik tedavinin metastatik hastalıkta birinci ve ikinci basamak tedavi olarak uygulanması ile daha önce görülmemiş cevap oranları sağlanmış, progresyon ve sağkalım zamanları iyileşmiştir (11,12). Hedefe yönelik tedavinin etkin kullanımı, tolerabilite oranının yüksek olması, yan

etkilerinin kolay tedavi edilebilirliği bu tedavinin neoadjuvan olarak kullanımını gündeme getirmiştir (13-17). Neoadjuvan hedefe yönelik tedavi uygulanan hastalarda alınan sonuçlar metastatik böbrek hastalığı tedavisinde cerrahinin gerekliliği, etkinliği, zamanlamasını tartışmaya açılmıştır.

Sitoredüktif nefrektomi

Tarihsel süreç içinde MBHK tümörü tedavisinde cerrahinin rolü birçok değişim geçirmiştir. Başlangıçta metastatik hasta grubunda nefrektomi ağır palyasyonu, hematüri tedavisi ve paraneoplastik sendromları engelleme amacıyla yapılmaktaydı. Bazı yayınlarda radikal nefrektomi sonrasında spontan metastaz regresyonu bildirilse de bu fenomen olguların %2'sinden azında saptanmıştır (18-20). Sitoredüktif cerrahinin morbiditesinin yaklaşık %2 olduğu göz önüne alındığında cerrahinin gerekliliği konusundaki kuşkular artmıştır. MBHK hastalarında uygulanan nefrektominin sağkalıma etkisinin minimal olduğu gösterilmiştir (7). Bu nedenle immünoterapi öncesi dönemde metastatik hasta grubunda nefrektomi zorunlu olmadıkça önerilmemekte idi. İmmünoterapinin uygulanmaya başlaması ile cerrahinin rolü tekrar değerlendirilmiştir. Bir çok retrospektif çalışma sonucunda metastatik hastalıkta immünoterapi öncesinde nefrektomi yapılmış olması pozitif prediktif faktör olarak saptanmıştır (21-25). Birkaç retrospektif derleme çalışmasında da, cerrahi için dikkatli hasta seçiminin cerrahi mortalite oranının düşmesini (ort.%2.5) sağladığı

“Bu çalışmalar sonrasında MBHK tedavisinde cerrahi tedavi sonrası immünoterapi uygulanması standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte nefrektomi için uygun kriterler tanımlanmıştır.”

ğı ve immünoterapinin tolerabilitesini arttırdığı (ort.%70) saptanmıştır (26-31). Cerrahi sonrası immünoterapi uygulanan hastalarda komplet ve kısmi cevap oranları sırasıyla %5 ve %11 olarak saptanmıştır (32).

Son olarak sitoredüktif nefrektominin rolü prospektif randomize kontrollü iki çalışma ile değerlendirilmiştir. 2001’de yayımlanan bu çalışmalardan biri Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü’nün (EORTC) Genitoüriner Grup 30947 çalışması, diğeri de Güneybatı Onkoloji Grubu (SWOG) 8949 çalışmasıdır. Bu çalışmalar sistemik interferon- α (IFN- α) immünoterapisi öncesinde nefrektomi uygulanan grubun sağkalım oranının, sadece sistemik immünoterapi uygulanan hasta grubu ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğunu göstermiştir (8,9). Bu iki çalışma daha sonra Flanigan ve ark. tarafından birlikte değerlendirildiğinde ortalama sağkalım süresi nefrektomi sonrasında immünoterapi uygulanan grupta 13,6 ay iken sadece immünoterapi alan grupta 7,8 ay olarak saptanmıştır (10). Bu çalışmalar değerlendirilirken cerrahi uygulanan grubun performans durumunun daha iyi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Cerrahi morbidite ve mortalite kabul edilebilir düzeydedir (%1,4) ve hastaların %94’üne operasyondan ortalama 19 gün sonra immünoterapi başlanmıştır. Bu çalışmalar sonrasında MBHK tedavisinde cerrahi tedavi sonrası immünoterapi uygulanması standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte nefrektomi için uygun kriterler tanımlanmıştır. Bu kriterler; “1) Hastanın genel durumu iyi olmalı(ECOG 0-1), 2) Rezekte edilebilir primer tümör volümü toplam tümör yükünün büyük bir kısmını oluşturmali (%75), 3) Ekstrarenal hastalığın ilerleme hızı yavaş olmalı, 4) Cerrahi tedavi için engelleyici medikal komorbiditeleri olmamalıdır” şeklinde sıralanmaktadır (33).

MBHK tedavisinde laparoskopik sitoredüktif nefrektomi de bir kaç grup tarafından değerlendirilmiştir (34-36). 38 hastanın değerlendirildiği, ortalama tümör çapının 8

cm (3,5 cm- 14 cm) olduğu bildirilen çalışmada, 3 hastada açık cerrahiye geçilmiştir. Aynı dönemde açık sitoredüktif nefrektomi yapılan grupta karşılaştırıldığında komplikasyon oranları, operasyon süreleri ve sistemik tedaviye başlama süreleri arasında fark bulunmamıştır. Hastaların yaklaşık %97’inde ortalama 41 gün sonra sistemik tedaviye başlanmıştır (34). 42 açık nefrektomi ile 22 laparoskopik nefrektominin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, tümör volümü laparoskopik grupta anlamlı olarak küçük iken (7,9 cm-9,5 cm), laparoskopik grupta peroperatif kan kaybı daha az, sistemik tedaviye başlama süresi ise daha kısa olarak bildirilmiştir (35). Bu retrospektif çalışmaların sonuçlarına göre uygun hasta grubunda laparoskopik sitoredüktif nefrektomi tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmelidir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla seçilmiş MBHK vakalarında uygulanan nefron koruyucu cerrahinin onkolojik etkinliğinin radikal nefrektomi uygulanan hastalarla benzer olduğu gösterilmiştir (37,38). Renal fonksiyonun korunması soliter böbrekli, multipl tümörü olan, renal fonksiyonları başka patolojiler nedeniyle etkilenmiş olan hasta grubunda önemlidir ve bu hastalarda daha sonra sistemik tedavi uygulanmasını kolaylaştırır (39).

Sitoredüktif cerrahinin biyolojisi

MBHKde sitoredüktif nefrektominin biyolojik sonuçları hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. Hastanın nefrektomiden gördüğü fayda sadece tümör yükünün azalmasına bağlı bile olabilir. Bir teoriye göre nefrektomi ile primer tümörün çıkartılması ile metastaz kaynağının ortadan kalkması ve hastanın ölümcül tümör yüküne sahip olana dek geçen süresi uzar. Diğer bir hipoteze göre ise nefrektominin faydası tümörün çıkmasından çok böbreğin çıkmasına bağlıdır. Radikal nefrektomi sonrası gelişen hafif böbrek yetmezliği ve kronik düşük dereceli metabolik asidoz lokal tümör mikro çevresini etkileyerek tümörün invaziflik düzeyini azaltır. Gatenby ve ark. tarafından yapılmış olan randomize çalışmada postoperatif dönemde serum kreatinin değeri yükselen grupta ortalama sağkalım süresi diğer gruba göre daha iyi saptanmıştır (17 ay-4ay)(40).

Sitoredüktif cerrahinin immünolojik sistem üzerine olan etkileri de araştırılmıştır. BHK çoğu değişik mekanizmalarla immün sistemi olumsuz etkiler (33). Dendritik hücrelerin yetersiz fonksiyonu ve yetersiz aktivasyonu (41), tümör hücrelerinden MHCA antijenlerinin azalmış ekspresyonu (42), tümöre ait antijenlerin lenfositlere sunumundaki bozukluk (43), tümör infiltre eden len-

“Hedefe yönelik tedavi MBHK tedavisinde ilk seçenek veya ikinci seçenek tedavi olarak uygulanmaya başlandığında primer tümör ve metastaz cevabında başarılı sonuçlar elde edildi. Bu tedaviler hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım sürelerinde anlamlı iyileşme sağladılar (10,12,51).”

fositlerin sitotoksitesi ve sinyal iletiminde bozulma (44), interlökin 10 gibi immünsupresif sitokinlerin ekspresyonunda artış (45) immün sistemi olumsuz etkileyen mekanizmalardan bazılarıdır.

Primer tümörün sitokinlere cevabı sınırlamada baskın rol oynadığı öne sürülmüştür (46,47). Bu teoriye göre primer tümörün çıkartılması doğal olarak immünsüpresyonun azalmasına ve sitokinlere alınan yanıtın iyileşmesine neden olur (33).

Yapılan çalışmalar primer tümörün immünoterapiye yanıtının çok iyi olmadığını göstermiştir. Değişik sebeplerle nefrektomi uygulanamamış olan 51 hastaya interlökin 2 (IL-2) tedavisi uygulanmış; bu hastaların tedaviye yanıt oranları %6 olarak bulunmuş ve bu hastaların hiç birinde primer tümörde değişiklik saptanmamıştır(48). SWOG ve EORTC çalışmalarında da sadece immünoterapi uygulanan kollarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (8,9).

Sitoredüktif cerrahinin anjiogenetik etkileri de sistemik tedaviye alınacak cevabı etkiler. Bir teoriye göre sitoredüktif cerrahi sonrasında tümörden salınan metastaz oluşumunu ve büyümesini kolaylaştıran büyüme faktörlerinin ortadan kalkması prognozu olumlu etkiler. Primer tümörün çıkartılması sonrasında metastazdaki gerileme veya ilerlemenin durumu bu mekanizma ile açıklanabilir. Buradaki en önemli faktör VEGF’dir. Böbrek hücreli kanser hastalarında serumdaki VEGF artışı ile hastalığın ciddiyeti arasında korelasyon saptanmıştır (48-50).

Hedefe yönelik tedavi çağı

Son yıllarda BHK gelişiminin altında yatan moleküler biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması sonucunda bu mekanizmalar üzerinde etkili olan sistemik tedavi seçenek-

leri geliştirilerek uygulamaya koyuldu. Hedefe yönelik tedavi olarak adlandırılan bu sistematik tedavi yöntemleri, VEGF nötralize eden antikörleri, tirozin kinaz inhibitörlerini (TKI) ve memeli rapamisin hedefi inhibitörlerini (mTOR) içerir. Hedefe yönelik tedavi MBHK tedavisinde ilk seçenek veya ikinci seçenek tedavi olarak uygulanmaya başlandığında primer tümör ve metastaz cevabında başarılı sonuçlar elde edildi. Bu tedaviler hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım sürelerinde anlamlı iyileşme sağladılar (10,12,51).

Sunitinib (Sutent, Pfizer, New York, New York, USA) VEGF reseptörlerinin tirozin kinaz kısımlarını inhibe eder. Sitokine dirençli MBHKli toplam 169 hastanın değerlendirildiği 2 çok merkezli faz 2 çalışmasında hastalara 4 hafta 50mg sunitinib uygulanmıştır. Parsiyel cevap oranı %42, ortalama cevap süresi 11,9 ay ve ortalama progresyonsuz süre 8,4 ay saptanmıştır. (11,53) Daha sonra 750 tedavisiz MBHK hastasıyla yapılan faz 3 çalışmasında, sunitinib IFN-α ile karşılaştırılmıştır. Sunitinib grubunda hastaliksız sağkalım (11ay-5ay) ve toplam cevap oranı (%34-%9) IFN-α grubuna göre anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır (52).

Sorafenib (Nexavar, Bayer, West Haven, Connecticut, USA and Onyx, Richmond, California, USA) VEGF ve intrasellüler haberleşmede rol alan raf kinaz enzimini inhibe eder. Tedaviye dirençli 905 hastanın katıldığı uluslararası faz 3 çalışmasında plasebo ya karşı değerlendirilmiştir. (TARGET) Sorafenib grubunda 5,5 ay hastaliksız sağ kalım ve %10 toplam cevap oranı avantajı sağlanmıştır (12).

Bevacizumab (Avastin, Genentech, South San Francisco, California, USA) dolaşımdaki VEGF'ı bağlayarak nötralize eden bir monoklonal antikördür. Çok merkezli uluslararası faz 3 çalışmasında (AVOREN) tedavi almamış 649 hasta randomize edilerek 2 gruba ayrılmış, bir gruba IFN-α ve plasebo diğer gruba ise IFN-α ve bevacizumab verilmiştir. Bevacizumab ve IFN-α uygulanan grupta objektif cevap oranı (%31- %13) ve hastaliksız sağkalım süresi (10,2 ay- 5,4) açısından anlamlı fark saptanmıştır (54).

Temsirolimus (Torisel, Wyeth, Collegeville, Pennsylvania, USA), tümör gelişiminde rol oynayan bir kaç sinyal yolağında yer alan mTOR molekülünün inhibitörüdür. Faz 2 çalışmasında tedaviye dirençli, yüksek riskli hasta grubunda antitümör aktivitesi gözlenmiştir (55). Daha sonra kötü prognostik faktörü olan 626 MBHKli hasta grubunda yapılan diğer bir faz 2 çalışmasında da hastalar 3 gruba ayrılmış, bir gruba sadece temsirolimus, bir gruba sadece IFN, bir gruba da temsirolimus ve IFN uygulanmıştır. Bu çalışma sonucunda kötü prognozlu hasta grubunda

“Sitoredüktif nefrektomiden en fazla fayda sağlanacak hasta grubu, çıkarılan böbrekteki tümör hacmi toplam tümör yükünün %75’inden fazlasını oluşturduğu, performans durumu iyi olan(ECOG 0-1), kardiyak ve pulmoner fonksiyonları yeterli olan, semptomatik santral sinir sistemi ve yaygın karaciğer metastazları olmayan hasta grubudur (33).”

temsirolimusun tek başına IFN ve kombinasyon grubuna göre hastaliksız sağkalım ve sağkalım üzerine daha olumlu etkileri ortaya koyulmuştur (52).

Everolimus (Rad001) farklı bir mTOR inhibitörü olan bu molekülün BHK üzerinde antitümör aktivitesi gösterilmiştir. 41 hastanın katıldığı tek kollu faz 2 çalışmasında günlük 10m oral olarak verilmiş, 37 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 12(%32)sinde kısmi cevap alınırken, 19 hastada (%51) hastalık 3 aydan uzun süre stabil kalmıştır(56). Faz 3 çalışmasında ise sorafenib ve/veya sunitinib tedavisine rağmen progresyon gözlenen hastalar randomize edilerek everolimus ile destek tedavisi karşılaştırılmış, everolimus hastaliksız sağkalım süresini anlamlı olarak uzatmıştır(4 ay-1.9 ay) (57).

Pazopanib , VEGFR1-3, PDGFR-A ve B ve c-KİT gibi reseptörleri de etkileyen geniş spektrumlu bir tirozin kinaz inhibitörüdür.(58) 245 hastanın değerlendirildiği faz 2 çalışmasında plaseboya oranla hastaliksız sağ kalım süresini uzattığı gösterilmiştir (11,9 ay-6,2 ay) (59).

Hedefe yönelik tedavi çağında nefrektomi

MBHK tedavisinde hedef hastanın yaşamsal fonksiyonlarını kötüleştirmeden, hastanın genel durumu izin verdiği ölçüde kitlenin tamamen çıkartılmasıdır. Metastatik hastada uygulanan radikal nefrektomi sitoredüktif nefrektomi veya kitle küçültücü (debulking) nefrektomi olarak adlandırılır. Bu yaklaşım İFN çağında faz 3 çalışmaları ile desteklenmiştir (8-10). Bir çok hastada sitoredüktif nef-

rektominin yararı görülmesine karşın ayırım yapmaksızın her hastaya uygulanamaz ve küratif değildir (60). Sitoredüktif nefrektomiden en fazla fayda sağlanacak hasta grubu, çıkarılan böbrekteki tümör hacmi toplam tümör yükünün %75’inden fazlasını oluşturduğu, performans durumu iyi olan (ECOG 0-1), kardiyak ve pulmoner fonksiyonları yeterli olan, semptomatik santral sinir sistemi ve yaygın karaciğer metastazları olmayan hasta grubudur (33). Cerrahi öncesi değerlendirilmesi gereken ana kriterlerden bir kaç da kitlenin çıkarılabilirliğini ve potansiyel morbiditesini belirleyen tümörün yaşamsal yapılarla komşuluğu, renal hilusu tutması, renal ven trombüsü varlığı gibi kriterlerdir (33).

Sitoredüktif nefrektomi sonrası hedefe yönelik tedavi ajanlarının kullanımının etkileri hala belirsizliğini korumaktadır. Sitoredüktif nefrektomi, hedefe yönelik tedavi çağında prospektif çalışmalarla yararlılığı gösterilememiş olmasına rağmen halen sıklıkla tercih edilen seçeneklerden birisidir (33). Birden fazla kemoterapötik olması ve bu kemoterapötiklerden hangisinin seçileceği konusunda görüş birliğinin olmaması prospektif randomize faz 3 çalışması dizayn edilmesini zorlaştırmaktadır (61). Metastatik hastalıkta cerrahi sonrası hedefe yönelik tedavi konusundaki çalışma tartışmaları devam ederken; lokal ileri evre böbrek hücreli kanser hastalarında, radikal nefrektomi sonrası adjuvan tedavide kullanılan hedefe yönelik tedavi ajanlarının, nüks riskini önlemedeki etkinlikleri halen devam eden çalışmalarla araştırılmaktadır. ASSURE (The Adjuvant Sorafenib Sunitinib Unfavorable Renal Cell Carcinoma), S- TRAC (Sunitinib Treatment in Renal Adjuvant Cancer), SORCE (Sorafenib in patients with Resected primary renal cell carcinoma at high or intermediate risk of relapse) çalışmalarının tümü plasebo kontrollü faz 3 çalışmaları olup, ön sonuçlarının 2010 da sunulması beklenmektedir (61-62).

Preoperatif sistemik tedavi (Neoadjuvan tedavi)

Hedefe yönelik tedavinin oldukça etkin ve tolerabilitesinin yüksek olması nedeniyle bu tedavinin sitoredüktif cerrahi öncesinde neoadjuvan olarak kullanılması gündeme gelmiştir (13,63,64). Sitokine yanıt vermeyen hasta grubunda, sınırlı sayıda da olsa, hedefe yönelik tedavi sonrasında görülen ciddi tümör küçülmeleri, bu tedavinin sitoredüktif cerrahiye kolaylaştıracağına düşünülmesine yol açmıştır. Van der Velt ve ark'nın yaptığı çalışmada sistemik metastazı olan ve nefrektomi yapılamayan 17 hastaya sunitinib tedavisi uygulanmış, 16 hastada kısmi yanıt alınmış veya hastalık stabil kalmıştır. Bu

“Bu bulgularla hedefe yönelik tedavi sonrasında cerrahinin güvenle yapılabileceği ancak çok ciddi komplikasyonlar gelişebileceğinin de göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna varmışlardır. Operasyon öncesi dönemde Bevacizumab uzun yarılanma ömrü nedeniyle en az 4-6 hafta önce, sunitinib ve sorafenib kısa yarılanma ömürlerinden dolayı operasyondan birkaç gün önce kesilmelidir (15,74).”

hastaların ortalama tümör hacminde %31 küçülme ve santral nekroz alanında yaklaşık %39 artış saptanmıştır. Bu hastalarda primer tümördeki küçülme oranında metastaz hacminde de azalma gözlenmiştir(65). Bu araştırmaların ardından preoperatif sistemik tedaviyi destekleyen yayınlar anekdotsal de olsa artmaya başlamıştır. Karakiewicz ve ark. (66) tümör trombüsü sağ atriума uzanan bir hastada sunitinib tedavisi sonrasında tümör trombüsünün vena kava inferiora hepatic kısmın altına kadar küçüldüğünü; operasyonun intraabdominal olarak yapılmasını sağladığını ve hastayı sternotominin morbidite ve mortalitesinden kurtardığını bildirmişlerdir. Shuch ve ark. (67) hedefe yönelik tedavinin primer tümöre, tümör trombüsüne, renal fossa nüksüne ve bölgesel lenf nodu metastazına olan etkilerini araştırmışlar; cerrahi öncesi uygulanan hedefe yönelik tedavinin, seçilmiş

lokal ileri evre hastalarda cerrahi kolaylaştırdığı sonucuna varmışlardır. Robert ve ark. (68) cerrahi tedaviyi reddeden T3 b hastalığı olan bir hastaya sunitinib tedavisi başlamışlar; tedaviye alınan yanıt sonrasında operasyonu kabul eden hastaya yapılan nefrektomi materyalinin ve trombüsün patolojik incelemesinde, tümör hücresi görülmemiş, tam histolojik remisyon olarak bildirmişlerdir. Bu sınırlı sayıda hastaya sahip çalışmalara kıyasla daha fazla hastanın sonuçlarının bildirildiği bir çalışmada lokal ileri, hastalığı ve yoğun metastatik yükü nedeniyle rezeksiyon mümkün olmayan 19 hastaya sunitinib tedavisi verilmiş; bu hastaların %20'sinden fazlasında rezeksiyonu kolaylaştırmış ve daha güvenli hale getirmiştir (69).

Bu ilaçların antianjiogenik etkileri nedeniyle oluşması beklenen operatif morbidite artışı ve yara yeri komplikasyonları revaçta olan bir araştırma konusudur (61). İlk başlarda hepatic ve gastro intestinal tümör operasyonlarına etkileri bildirilirken günümüzde radikal nefrektomiye olan etkilerini sorgulayan araştırma sayısı artmıştır. Bir çalışmada ilaç alımı sırasında uygulanan büyük cerrahi operasyonlarda yara komplikasyonu gelişme riskinin arttığı gösterilmiş (70), diğer bir kaç çalışmada ise ilaç (bevacizumab) operasyondan en az 4 hafta önce kesildiğinde perioperatif morbidite riski ve yara iyileşmesi komplikasyonu riskini arttırdığı gösterilememiştir (17,71,72). Margulis ve ark. (15) sistemik tedavi sonrası sitoredüktif nefrektomi veya lokal nüks rezeksiyonu yaptıkları 44 hastayı, sistemik tedavi uygulanmadan nefrektomi yapılan 58 hastayla karşılaştırmışlar; 2 grup arasında perioperatif mortalite, re-eksplorasyon, tromboembolik, pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal, infeksiyöz veya insizyonla ilgili komplikasyon oranları arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Thomas ve ark. (73) hedefe yönelik tedavi sonrasında cerrahi uygulanan 19 hastayı değerlendirmişlerdir. Hastaların %16'sın-

da majör komplikasyon gelişmiş, %11'inde de minör komplikasyon gelişmiştir. Majör komplikasyonlardan birisi retroperitoneal rekürrens rezeksiyonu sırasında komşu kolon segmentinin de çıkartıldığı hastada görülen anastomoz kaçağı; diğer komplikasyon, operasyon sırasında yoğun kanama ve kanama kontrolü için yapılan parsiyel hepatektomi ve yoğun transfüzyon sonrasında gelişen DIC tablosu, diğer komplikasyonda apse gelişimi olarak bildirilmiştir. 2 (%11) hastada gelişen minör komplikasyonlar ise yara yerinde seroma ve ventral hernidir. Bu bulgularla hedefe yönelik tedavi sonrasında cerrahinin güvenle yapılabileceği ancak çok ciddi komplikasyonlar gelişebileceğinin de göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna varmışlardır. Operasyon öncesi dönemde Bevacizumab uzun yarılanma ömrü nedeniyle en az 4-6 hafta önce, sunitinib ve sorafenib kısa yarılanma ömürlerinden dolayı operasyondan birkaç gün önce kesilmelidir (15,74).

Sonuç

MBHK hastalarında prognoz genellikle kötüdür. Tek başına sağkalıma olumlu katkısı gösterilemeyen sitoredüktif nefrektominin; immunoterapi çağında yapılan çalışmalarla sağkalıma olan olumlu etkisi ortaya konulmuş ve metastatik böbrek hücreli kanser tedavisinde uygun hastalarda uygulanması önerilmiştir. Günümüzde metastatik böbrek hücreli kanser tedavisinde uygulanan hedefe yönelik tedavi ile elde edilen sonuçlar yüz güldüren ve umut vaat eden kazanımlar olmasına rağmen, varılan sonuçlar henüz hastayı nefrektomiden kurtarmasından çok sitoredüktif cerrahiye olan olumlu ve ya olumsuz etkileri, birlikte uygulandıklarında sağkalıma olan etkileri, hedefe yönelik tedavi ile birlikte uygulanacaksa zamanlaması konusunda prospektif randomize çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. Cancer Treat Rev 2008; 34: 193-205.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30.
3. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Beldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol 2005;173:1853-62.
4. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-a and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Lancet 1999;353:14-7.
5. Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. J Urol 1978;120:148-52.
6. Montie JE, Stewart BH, Straffon RA, et al. The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol 1977;117:272-5.
7. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC et al: Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 2001; 345: 1655.
8. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Puijk L and Sylvester R: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 966.

9. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H and Crawford ED: Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171: 1071.
10. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL et al: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427.
11. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR et al: Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516.
12. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M et al: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125.
13. Jonasch E: Presurgical therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 73.
14. Wood CG: Multimodal approaches in the management of locally advanced and metastatic renal cell carcinoma: combining surgery and systemic therapies to improve patient outcome. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 697s.
15. Margulis V, Matin SF, Tannir N et al: Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008; 180: 94.
16. Bentrem DJ, Yeh JJ, Brennan MF, Kiran R, Pastores SM, Halpern NA et al: Predictors of intensive care unit admission and related outcome for patients after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1307.
17. Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, Chang EK, Abdalla S, Kopetz J et al: Complication rates following hepatic surgery in patients receiving neoadjuvant bevacizumab for colorectal cancer liver metastases. *ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium*, abstract 234.
18. Margulis V, Sanchez-Ortiz RF, Tamboli P, Cohen DD, Swanson DA, Wood CG: Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: experience with aggressive surgical management. *Cancer* 2007; 109: 2025–30.
19. Marcus SG, Choyke PL, Reiter R et al: Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 1993; 150: 463–6.
20. Walther MM, Yang JC, Pass HI et al: Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158: 1675.
21. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J et al: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin. Oncol.* 1999; 17: 2530–40.
22. Motzer RJ, Russo P: Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408–17.
23. Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L et al: Interferon alpha-2a in advanced renal cell carcinoma: Treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J Clin. Oncol.* 1993; 11: 1368–75.
24. Muss HB, Costanzi JJ, Leavitt R et al: Recombinant alpha interferon in renal cell carcinoma: A randomized trial of two routes of administration. *J Clin. Oncol.* 1987; 5: 286–91.
25. Mani S, Todd MB, Katz K, Poo WJ: Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers. *J Urol* 1995; 154: 35–40.
26. Rackley R, Novick A, Klein E et al: The impact of adjuvant nephrectomy on multimodality treatment of metastatic renal carcinoma. *J. Urol.* 1994; 152 (5 Pt 1): 1399–403.
27. Wolf JS, Aronson FR, Small EJ et al: Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: A component of systemic treatment regimens. *J. Surg.Oncol.* 1994; 55: 7–13.
28. Bennett RT, Lerner SE, Taub HC et al: Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1995; 154: 32–4.
29. Fallick ML, McDermott DF, LaRock D et al: Nephrectomy before interleukin-2 based therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1997; 158: 1691–5.
30. Figlin RA, Pierce WC, Kaboo R et al: Treatment of metastatic renal cell carcinoma with nephrectomy, interleukin-2 and cytokine-primed or CD8+ selected tumor infiltrating lymphocytes from primary tumor. *J. Urol.* 1997; 158: 740–5.
31. Levy DA, Swanson DA, Slaton JW et al: Timely delivery of biological therapy after cytoreductive nephrectomy in carefully selected patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1998; 159: 1168072.
32. Flanigan RC: Debulking nephrectomy in metastatic renal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10 (18 Pt 2): 6335s–41s.
33. Rini BI, Campbell SC: The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *J. Urol.* 2007; 177: 1978–84.
34. Walther MM, Lyne JC, Libutti SK, Linehan WM: Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: A pilot study. *Urology* 1999; 53: 496–501.
35. Rabets JC, Kaouk J, Fergany A et al: Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2004; 64: 930–4.
36. Eisenberg MS, Meng MV, Master VA et al: Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy in advanced renal cell carcinoma. *J. Endourol.* 2006; 20: 504–8.
37. Krambeck AE, Leibovich BC, Lohse CM, et al.: The role of nephron sparing surgery for metastatic (pM1) renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 176:1990–1995.
38. Hutterer GC, Patard JJ, Colombel M, et al.: Cytoreductive nephron-sparing surgery does not appear to undermine disease-specific survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2007; 110:2428–2433.
39. Margulis V, Matin SF, Wood CG: Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2008; 18:474–480.
40. Gatenby RA, Gawlinski ET, Tangen CM, Flanigan RC and Crawford ED: The possible role of postoperative azotemia in enhanced survival of patients with metastatic renal cancer after cytoreductive nephrectomy. *Cancer Res* 2002; 62:5218.
41. Alexander JP, Kudoh S, Melsop KA, Hamilton TA, Edinger MG, Tubbs RR et al: T-cells infiltrating renal cell carcinoma display a poor proliferative response even though they can produce interleukin 2 and express interleukin 2 receptors. *Cancer Res* 1993; 53: 1380.
42. Seliger B, Hohne A, Knuth A, Bernhard H, Meyer T, Tampe R et al: Analysis of the major histocompatibility complex class I antigen presentation machinery in normal and malignant renal cells: evidence for deficiencies associated with transformation and progression. *Cancer Res* 1996; 56: 1756.
43. Kallfelz M, Jung D, Hilmes C, Knuth A, Jaeger E, Huber C et al: Induction of immunogenicity of a human renal-cell carcinoma cell line by TAP1-gene transfer. *Int J Cancer* 1999; 81: 125.
44. Lahn M, Fisch P, Kohler G, Kunzmann R, Hentrich I, Jesuiter H et al: Pro-inflammatory and T cell inhibitory cytokines are secreted at high levels in tumor cell cultures of human renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1999; 35: 70.
45. Rayman P, Wesa AK, Richmond AL, Das T, Biswas K, Raval G et al: Effect of renal cell carcinomas on the development of type 1 T-cell responses. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6360S.
46. Dadian G, Riches PG, Henderson DC, Taylor A, Moore J, Atkinson H et al: Immunological parameters in peripheral blood of patients with renal cell carcinoma before and after nephrectomy. *Br J Urol* 1994; 74: 15.
47. Dosquet C, Coudert MC, Lepage E, Cabane J and Richard F: Are angiogenic factors, cytokines, and soluble adhesion molecules prognostic factors in patients with renal cell carcinoma? *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2451.
48. Wagner JR, Walther MM, Linehan WM et al: Interleukin-2 based immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma with the kidney in place. *J. Urol.* 1999; 162: 43–5.
49. Sato K, Tsuchiya N, Sasaki R, Shimoda N, Satoh S, Ogawa O et al: Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with renal cell carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 874.
50. Jacobsen J, Rasmuson T, Grankvist K and Ljungberg B: Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 343.
51. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115–124.
52. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271–2281.
53. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:16–24.
54. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, doubleblind phase III trial. *Lancet* 2007; 370:2103–2111.
55. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:909–918.
56. Jac J, Giessinger S, Khan M, Willis J, Chiang S, Amato R. A phase II trial of RAD001 in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl):5107.
57. Motzer R, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56
58. Sonpavde G, Hutson TE. Pazopanib: a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor. *Curr Oncol Rep* 2007;9:115–9.
59. Hutson T, Davis ID, Machiels JP, et al. Pazopanib (GW786034) is active in metastatic renal cell carcinoma (RCC): interim results of a phase II randomised discontinuation trial (RDT). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl):5031.

60. Di Lorenzo G, et al. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Recent Advances in the Targeted Therapy Era, *Eur Urol* (2009), doi:10.1016/j.eururo.2009.09.002
61. Polcari A, Gorbonos A, Milner JE and Flanigan RC The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy *Int. J. Urol* (2009) 16, 227–233
62. Oudard S, George D, Medioni J, Motzer R. Treatment options in renal cell carcinoma: Past, present, and future. *Ann. Oncol.* 2007; 18 (Suppl 10): 25–31.
63. Margulis V, Wood CG. Cytoreductive nephrectomy in the era of targeted molecular agents: Is it time to consider presurgical systemic therapy? *Eur. Urol.* 2008; 54: 489–92.
64. Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: Is it still imperative in the era of targeted therapy? *Clin. Cancer Res.* 2007; 13 (2 Suppl): 693s–6s.
65. Van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ et al. Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response. *Clin Cancer Res* 2008; 14:2431–6
66. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C et al. Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi. *Eur Urol* 2008;53: 845–8
67. Shuch B, Riggs SB, Larochelle JC et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int* 2008;102: 692–6
68. Robert G, Gabbay G, Bram R, Wallerand H, Deminier C, Cornelis F, Bernhard JC, Ravaud A, Ballanger P Complete Histologic Remission after Sunitinib Neoadjuvant Therapy in T3b Renal Cell Carcinoma *Eur Urol* 55 (2 0 0 9) 1477–1480
69. Thomas A A, Rini B I, Lane B R, Garcia J, Dreicer R, Klein E A, Novick A C and Campbell SC Response of the Primary Tumor to Neoadjuvant Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma *J. Urol* Vol. 181, 518-523, February 2009
70. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J. Surg. Oncol.* 2005; 91: 173–80.
71. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J et al. Perioperative bevacizumab plus capecitabine and oxaliplatin does not increase surgical complications after resection of colorectal liver metastases. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1830–5.
72. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: A matched case–control study. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 759–65.
73. Thomas A.A, Rini B.I, Stephenson A.J, Garcia J.A, Fergany A, Krishnamurthi V, Novick AC, Gill I.S, Klein EA, Zhou M and Campbell CS Surgical Resection of Renal Cell Carcinoma After Targeted Therapy *J. Urol* 2009 Sep Vol. 182, 881-886
74. Bilchik AJ, Hecht JR. Perioperative risks of bevacizumab and other biologic agents for hepatectomy: Theoretical or evidence based? *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1786–8.